



## CVA (Hersenbloeding): Romosozumab

7710

3P-MACE = three-point major adverse cardiovascular event

4P-MACE = four-point major adverse cardiovascular event

ARCH = active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at high risk

CV = cardiovasculair(e)

CVA = cerebro vasculair accident

FAERS = Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

FRAME = The Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis

IC= information component

IC025 = lower end of 95% credibility interval

MACE= major adverse cardiac events

MI = myocardinfarct

OR = odds ratio

RCT = randomized clinical trial

ROR = reporting odds ratio

RR = risk ratio

SmPC = summary of product characteristics

Datum literatuursearch: 07-11-2022

### CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie

Er is geen bewijs gevonden dat romosozumab het risico op een hersenbloeding verhoogt.

De retrospectieve databasestudie van Vestergaard Kvist et al. laat een potentiële associatie tussen romosozumab en MACE, MI, beroerte en CV sterfte zien (Vestergaard Kvist et al 2021). Er is in de beschikbare studies niet specifiek gekeken naar het risico op een hersenbloeding. Wel is er in de meta-analyse van Lv et al. gekeken naar intracraniaal aneurysma, wat mogelijk een hersenbloeding tot gevolg kan hebben. Er is geen toegenomen risico op intracranieële aneurysma's gevonden. (Lv et al. 2020) De retrospectieve database studie van Vestergaard Kvist et al. onderzocht het bloedingsrisico met romosozumab, maar liet geen verhoogd bloedingsrisico zien. Daarnaast is onduidelijk wat het eventuele aandeel hersenbloedingen was in deze uitkomstmaat. (Vestergaard Kvist et al 2021)

### AANVULLENDE OPMERKINGEN

Sclerostine inhibeert mogelijk de vorming van gecalcificeerde plaques middels de Wnt signaling pathway en oefent daarmee een cardio-protectieve werking uit. Romosozumab als sclerostineremmer kan Wnt signalering moduleren, met als mogelijk gevolg vasculaire calcificatie en in het specifiek atherosclerose. Atherosclerose speelt door aantasting van de bloedvatwand mogelijk een rol bij het ontstaan van een hersenbloeding doordat de vaatwand wijder wordt en uiteindelijk kan scheuren. (1)

(1) Golledge J, Thanigaimani S. Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. July 2022;42:e187–e202.

### PICO

|                        |                                               |
|------------------------|-----------------------------------------------|
| P(atient)              | Patiënten met historie van een hersenbloeding |
| I(ntervention)         | Romosozumab                                   |
| C(omparison / Control) | Placebo                                       |

|           |                                      |
|-----------|--------------------------------------|
| O(utcome) | (Her)optreden van een hersenbloeding |
|-----------|--------------------------------------|

### Zoektermen:

**Pubmed:** (((cerebrovascular accident) OR (stroke)) OR (stroke patient)) AND (romosozumab)

**Embase:** cerebrovascular accident'/exp OR 'stroke'/exp OR 'stroke patient'/exp) AND romosozumab

### OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van romosozumab op het ontstaan van cardiovasculaire events.

| Bron                                                                                                                                                                                                                                                              | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, Linong J. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: systematic review and meta-analysis. <i>Bone</i> 2020;130:115121.</p> <p><b>Meta-analyse</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Meta-analyse van 6 RCT's die het effect van romosozumab (210 mg per maand) op cardiovasculaire eindpunten onderzocht bij patiënten met primaire osteoporose.</li> <li>n=6116 patiënten ontvingen romosozumab en n=6103 patiënten ontvingen placebo, alendronaat of teriparatide.</li> <li>De auteurs stelden de volgende gecombineerde eindpunten op: <ul style="list-style-type: none"> <li>3P-MACE (bestaande uit CV sterfte of sterfte, MI en beroerte)</li> <li>4P-MACE (bestaande uit 3P-MACE en hartfalen)</li> <li>Een samengestelde cardiovasculaire (CV) uitkomst (bestaande uit beroerte, atriumfibrilleren, hartfalen en coronaire hartziekte)</li> </ul> </li> <li>Romosozumab toonde geen verschil met placebo in de samengestelde CV uitkomst (RR = 1,26 [95%BI 0,95-1,68], p=0,11, I<sup>2</sup> = 0%) en 3P-MACE (RR = 1,41 [95%BI 0,99-2,02], p = 0,06, I<sup>2</sup> = 15%), maar wel een toename in het risico op 4P-MACE (RR = 1,39 [95%BI 1,01-1,90], p=0,04, I<sup>2</sup>=0%).</li> <li>De sensitiviteitsanalyse middels een random effects model liet echter geen verschil zien tussen placebo en romosozumab voor 4P-MACE (RR = 1,36 [95%BI 0,99-1,87], p=0,06, I<sup>2</sup> = 0%).</li> <li>Het risico op specifieke CV uitkomsten, waaronder beroerte en intracraniaal aneurysma, was niet toegenomen bij het gebruik van romosozumab (allen p&gt;0,05)</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs concluderen dat romosozumab mogelijk het risico op 4P-MACE zou kunnen vergroten.</li> <li>CV sterfte data was vaak niet opgenomen in trials waardoor data van sterfte door alle oorzaken genomen moest worden en baseline CV risico data (aanwezigheid atherosclerotische CV ziekte, hartziekten, diabetes en nieraandoeningen) was ook vaak niet aanwezig.</li> <li>12-36 maanden follow-up is mogelijk niet lang genoeg waardoor het aantal CV events mogelijk onderschat is.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bij "stroke" als uitkomstmaat is geen onderscheid gemaakt in "ischemic stroke" en "hemorrhagic stroke".</li> <li>Maximale duur van de studies was 12 maanden</li> <li>De auteurs hadden primaire data uit de database van de klinische trials gehaald als deze niet in de publicatie waren opgenomen.</li> <li>Vooraf oudere mannen en postmenopauzale vrouwen met osteoporose waren vertegenwoordigd binnen de RCT's van deze</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | meta-analyse. Het is niet duidelijk of de resultaten ook naar andere populaties te vertalen zijn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Vestergaard Kvist A, Faruque J, Vallejo-Yagüe E, Weiler S, Winter EM, Burden AM. Cardiovascular Safety Profile of Romosozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). <i>J Clin Med</i>. 2021;10:1660</p> <p><b>Retrospectieve databasestudie</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Retrospectieve databasestudie waarin het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van romosozumab onderzocht werd op basis van meldingen in de FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).</li> <li>Data van bijwerkingen bij romosozumab gebruikers die gerapporteerd waren tussen 1 januari 2019 en 31 december 2020 werden geëxtraheerd. Er werden 1995 cases (gebruikers van romosozumab) gevonden, waarvan 59,5% afkomstig uit Japan (n=1188) en 39,4% afkomstig uit de Verenigde Staten (n=787).</li> <li>De primaire uitkomstmaat was MACE (MI, beroerte of CV sterfte) waarvan 206 gevallen waren geïdentificeerd onder de cases (n=164 (79,6%) voor Japan en n=41 (19,9%) voor de Verenigde Staten (VS)).</li> <li>Secundaire uitkomstmaat was "andere cardiovasculaire events": bloeding, trombose, algemene cardiovasculaire events, coronaire hartziekte en cardiale stoornis.</li> <li>De gemiddelde leeftijd van patiënten met MACE (81,2 jaar, sd 9,5) was significant hoger dan patiënten zonder een CV event (76,4 jaar, sd 9,9, p&lt;0,05). Ook kwam MACE significant vaker voor bij mannen en gebruikten patiënten met MACE vaker cardioprotectieve medicatie zoals calciumantagonisten, plaatjesremmers, angiotensinereceptorblokkers, bètablokkers en anticoagulantia dan patiënten zonder CV events.</li> <li>In de disproportionaliteiten-analyse zijn de <i>reporting odds ratio</i> (ROR) en de <i>information component</i> (IC) berekend om vast te stellen of de CV-uitkomstmaten geassocieerd zijn met gebruik van romosozumab. Deze lieten een verhoogde rapportage zien voor MACE en de individuele uitkomsten MI, beroerte en CV sterfte, maar niet voor andere CV events. <ul style="list-style-type: none"> <li>MACE: ROR 4,07, [95%BI 2,39-6,93]; IC025 1,67 <ul style="list-style-type: none"> <li>MI: ROR 3,10, [95%BI:1,43-6,72]; IC025 1,06.</li> <li>Beroerte: ROR 3,46, [95%BI: 1,81-6,69]; IC025 1,37.</li> <li>CV sterfte: ROR 4,90, [95%BI: 2,55-9,40]; IC025 1,85.</li> </ul> </li> <li>Andere CV events: ROR 1,61, [95%BI: 0,79-3,29], IC025 0,23. <ul style="list-style-type: none"> <li>Algemene cardiale events (coronaire arterie ziekte of cardiale stoornis): ROR 1,61, [95%BI 0,55-3,92]; IC025 -0,31.</li> <li>Bloedingen: ROR 1,42, [95%BI 0,55-3,64]; IC025 -0,28 (niet significant)</li> <li>Trombose: ROR 1,81, [95% BI 0,74-4,44]; IC025 0,12 (niet significant)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Stratificatie op geslacht en herkomst liet vergelijkbare resultaten zien voor de MACE uitkomsten. Bij stratificatie naar herkomst van de melding werd geen disproportionaliteit gevonden voor MACE in de VS (ROR 1,83, [95%BI: 0,80-4,00]; IC025 0,32). Ditzelfde gold voor MI en CV sterfte. Voor beroerte werd wel significante disproportionaliteit gevonden.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De auteurs concluderen dat op basis van deze resultaten niet kan worden uitgesloten dat er een verhoogd CV risico is met romosozumab.</li> </ul> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>De meeste meldingen waren afkomstig uit Japan, waar romosozumab in eerste instantie geregistreerd was voor zowel mannen als vrouwen. Ook waren er geen waarschuwingen m.b.t. CV risico opgenomen. In de VS is romosozumab geregistreerd voor postmenopauzale vrouwen en is een black-box warning voor CV risico opgenomen.</li> <li>Als beperkingen noemen de auteurs reporting bias (waaronder verschil tussen Japan en VS), confounding en het feit dat causaliteit niet kan worden aangetoond.</li> <li>Patiënten met MACE waren ouder en gebruikten vaker cardioprotectieve medicatie. Mogelijk was het uitgangsrisico op CV complicaties hoger voor deze patiënten.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen KNMP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>De medische voorgeschiedenis van de patiënten in de FAERS-database is onbekend. Ook is onzeker of alle co-medicatie is vastgelegd. Hierdoor is niet te bepalen of beide groepen hetzelfde uitgangsrisico op CV uitkomsten hadden.</li> </ul> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## RICHTLIJNEN

| Bron                                                                                                                                                                                     | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, federatie medisch specialisten (augustus 2022)<br>Beschikbaar via:<br><a href="http://www.richtlijndatabase.nl">www.richtlijndatabase.nl</a> | <p>Een myocardinfarct of CVA in de voorgeschiedenis is een absolute contra-indicatie voor romosozumab.</p> <p>Bij romosozumab is in één studie een statistisch significant hoger risico op cardiovasculaire events gevonden wanneer vergeleken met alendroninezuur: 2,5% versus 1,9% (Saag, 2017t al). In een studie versus placebo werd geen verschil in cardiovasculaire events gedurende de 12 maanden van toediening gevonden tussen romosozumab en placebo (Cosman, 2016).</p> |

## SPC

| Bron                          | Resultaten/ opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SPC Evenity 105 mg 08-11-2022 | <p><b>4.3 Contra-indicaties</b><br/>Voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte</p> <p><b>4.4 Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</b><br/>In gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken werd een toename in ernstige cardiovasculaire (myocardinfarct en beroerte) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met romosozumab, in vergelijking met controlemiddelen.</p> <p>Er geldt een CI voor het gebruik van romosozumab bij patiënten die eerder een myocardinfarct of beroerte hebben gehad.</p> <p>Bij de bepaling of romosozumab gebruikt kan worden bij een individuele patiënt, moet er rekening gehouden worden met het risico op fracturen het komende jaar en het cardiovasculaire risico, op basis van risicofactoren (bijv. vastgestelde cardiovasculaire aandoening, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken, ernstige nierfunctiestoornis, leeftijd). Romosozumab mag uitsluitend worden gebruikt als de voorschrijver en de patiënt het erover eens zijn dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als een patiënt een myocardinfarct of een beroerte krijgt tijdens de behandeling, moet de behandeling met romosozumab worden stopgezet.</p> |

## VOORSTEL TE BEWAKEN PRODUCTEN

|            | Contra-indicatie | Actie | Datum      |
|------------|------------------|-------|------------|
| Beslissing | Nee              | Nee   | 04-04-2023 |